

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Ević**

**Razlike sociodemografskih karakteristika  
percepcije boli u oboljelih od nemalostaničnog  
raka pluća**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb, pod vodstvom dr.sc. Suzane Kukulj, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## **Popis kratica**

ASK - acetilsalicilna kiselina

NSAR - nesteroidni antireumatic

IQR - interkvartilni raspon

NMDA receptor – N-metil-D-aspartat receptor

AMPA receptor – receptor  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionske kiseline

GABA –  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina

EFGR receptor – epidermal growth factor receptor

ALK – anaplastic lymphoma kinase

## Sadržaj:

1	SAŽETAK.....	6
2	SUMMARY .....	7
3	UVOD .....	1
3.1	Bol .....	1
3.1.1	Definicija.....	1
3.1.2	Teorije o nastanku boli .....	1
3.1.3	Osjet boli i putevi prijenosa .....	2
3.1.4	Kronična bol.....	3
3.1.4.1	Kronična maligna bol .....	4
3.1.5	Procjena boli.....	4
3.1.6	Liječenje boli.....	5
3.1.6.1	Neopioidni analgetici.....	5
3.1.6.2	Opioidni analgetici .....	8
3.1.6.3	Parcijalni agonisti i miješani agonisti- antagonisti .....	10
3.1.6.4	Adjuvantni analgetici.....	10
3.1.6.5	Suvremeni pristup liječenju boli.....	11
3.2	Karcinom pluća nemalih stanica.....	12
3.2.1	Definicija i epidemiologija.....	12
3.2.2	Etiologija .....	13
3.2.3	Podjela karcinoma pluća .....	14
3.2.4	Klinička slika.....	15
3.2.5	Dijagnostički postupci.....	16
3.2.6	Klasifikacija karcinoma pluća i utvrđivanje stadija bolesti.....	17
3.2.7	Liječenje karcinoma pluća nemalih stanica.....	18
4	CILJEVI .....	19
5	ISPITANICI I METODE .....	19
5.1	Ustroj, vrijeme i mjesto provođenja istraživanja.....	19
5.2	Ciljana populacija .....	19
5.3	Vrsta uzorka.....	20
5.4	Veličina uzorka.....	20
5.5	Ishodi .....	20
5.6	Neovisne varijable .....	20
5.7	Moguće zbunjujuće varijable čiji smo doprinos statistički pokušali kontrolirati .....	20
5.8	Statistička obrada podataka .....	21
6	REZULTATI.....	22
6.1	Opis uzorka sudionika .....	22
6.2	Provjera mogućih interakcija neovisnih i zbunjujućih varijabli .....	24

6.2.1	Spol i dob .....	24
6.2.2	Dobi regija.....	24
6.2.3	Razina urbaniziranosti i regija.....	24
6.2.4	Dob i stadij bolesti.....	24
6.2.5	Spol i stadij bolesti .....	24
6.2.6	Razina urbaniziranosti i stadij bolesti .....	24
6.2.7	Razina urbaniziranosti i broj lijekova u terapiji .....	25
6.2.8	Dob i liječenje NSAR.....	25
6.2.9	Dob i liječenje slabim opioidima .....	25
6.2.10	Dob i liječenje jakim opioidima .....	25
6.2.11	Spol i liječenje NSAR .....	25
6.2.12	Spol i liječenje slabim opioidima .....	25
6.2.13	Spol i jaki opioidi .....	25
6.2.14	Spol i ukupni broj lijekova u terapiji.....	26
6.2.15	Dob i ukupni broj lijekova u terapiji .....	26
6.3	Univarijatna povezanost sociodemografskih karakteristika s percepcijom boli .....	27
6.4	Univarijatna povezanost kliničkih karakteristika i terapije s percepcijom boli.....	28
6.5	Multivarijatna analiza povezanosti sociodemografskih karakteristika s inicijalnom percepcijom boli uz kontrolu moderatorskog utjecaja terapije .....	29
6.6	Multivarijatna analiza povezanosti sociodemografskih karakteristika s relativnom promjenom percepcije boli uz kontrolu moderatorskog utjecaja terapije .....	30
7	RASPRAVA.....	31
7.1	Ograničenja istraživanja .....	31
8	ZAKLJUČCI .....	32
8.1	Smijer budućih istraživanja .....	32
9	ZAHVALE .....	33
10	LITERATURA.....	34
11	ŽIVOTOPIS .....	35

## 1 SAŽETAK

Karcinom pluća najčešća je maligna bolest u muškaraca, a u žena se nalazi na trećem mjestu. On je i najmaligniji među svim karcinomima. Nedvojbeno je da oboljeli, uz ostale simptome, trpe bol.

Bol je subjektivan osjećaj koji ima biološku i psihološku dimenziju, a kojeg u suvremenoj medicini bilježimo različitim metodama. U praksi najprimjenjenija i najjednostavnija je Vizualna analogna ljestvica. Ovisno o individualnim karakteristikama percepcije boli pristupamo određenoj analgetskoj terapiji. Cilj je postići multimodalnu balansiranu analgeziju kojoj je cilj, osim suzbijanja boli, omogućiti što bolju kvalitetu života oboljelima.

Kronična bol zbog svojih karakteristika zahtjeva kontinuirano liječenje te se danas ono provodi prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije prema modelu „Trostepanjske ljestvice“. Ona podrazumijeva da se analgetska terapija provodi na tri razine tj. stepenice ovisno o intenzitetu boli.

Istraživanje je provedeno je kako bi se utvrdilo postoji li utjecaj sociodemografskih karakteristika na percepciju boli među oboljelima od nemalostaničnog karcinoma pluća, ima li razlike među spolovima, dobnim skupinama i prema mjestu stanovanja (urbana i ruralna područja) ispitanika na njihov doživaj boli, stadij bolesti te odabir i utjecaj analgetske terapije. Ovo istraživanje pokazalo je da subjektivna percepcija boli jest povezana s dobi i urbaniziranošću mjesta boravka te kako su s intenzivnijim subjektivnim osjećajem boli bile povezane mlađa dob i gradska naselja. Dob je bila neovisno i statistički značajno povezana i s relativnom promjenom boli nakon terapije.

Ključne riječi: bol, karcinom pluća nemalih stanica, percepcija boli, sociodemografske karakteristike

## 2 SUMMARY

Lung cancer is the most common malignant disease in men and the third most common malignant disease in women. Lung cancer is the most malignant among all cancers. The patients, in addition to other symptoms, feel the pain.

The pain is subjective feeling composed of biological and social dimension being tracked by different methods in modern medicine. In practice, the simplest and the most commonly used method is Visual Analog Scale. Depending on individual characteristics of pain perception, the approach to specific analgesic characteristic is different. The goal is to accomplish multimodal balanced analgesia aiming (in addition to pain suppression) to improve the quality of patient's life.

Chronic pain, due to its characteristics, requires continuous treatment based on the "Three-Level Scale" model recommended by the World Health Organization. The "Three-Level Scale" model requires analgesic treatment on three levels i.e.; three steps depending on the intensity of pain.

The research is performed in order to determine the potential existence of influence of social-demographic characteristics on pain perception among the patients having non-small cell lung cancer. To be more specific, the research questioned whether the perception of pain, stage of disease and analgesic treatment are influenced by the patient's gender, age and place of residence (urban and rural areas). This research showed that the subjective pain perception is influenced by the age and place of residence. Basically, younger population with residence in urban area felt pain more intensively than older patients and those in rural area. The pain was statistically connected with the relative change of pain after the treatment.

Key words: pain, non-small cell lung cancer, pain perception, social-demographic characteristics

### 3 UVOD

#### 3.1 Bol

##### 3.1.1 Definicija

Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo udruženo s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u vrijeme takvog oštećenja. Prema toj definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, bol ima biološku i kliničku dimenziju te psihološke, socijalne i kulturološke aspekte, to je tzv. totalna bol.

S biološkog aspekta, bol je dinamičan proces prenošenja bolnog podražaja s perifernog do središnjeg živčanog sustava s mogućnošću moduliranja bolnog podražaja kao takvog na svim razinama. U tom procesu prijenosa događaju se razni fiziološki i patološki događaji. Fiziološki rezultiraju doživljajem određene jakosti i kvalitete akutne boli te to u osnovi ima zaštitnu ulogu. S druge strane, kronična, stalna, kontinuirana bol u svojoj je suštini zasebna bolest i nema nikakvu biološku zaštitnu ulogu. Nastane kao posljedica promjena u živčanom sustavu kada je prijenos bolnog sadržaja povećan, tj. manje suzbijan. Na sve to utječu i genski i okolišni, vanjski čimbenici (Krčevski Škvarč N., 2013.)

##### 3.1.2 Teorije o nastanku boli

Prva teorija o boli postavio je Descartes 1664. godine smatravši kako se bol provodi izravno kroz tubularne strukture od periferije do mozga. Zatim, 1965. godine Melzack i Wall postavljaju „teoriju vrata“ prema kojoj informacija koja dolazi preko C-vlakana u želatinoznu tvar modulira s  $\beta$ -vlaknima kroz presinaptičku inhibiciju. Takav mehanizam „vrata“ ovisi relativnoj količini informacija koje prolaze kroz „vrata“ ili zbog ozljede  $\beta$ -vlakana, ili zbog dodatne stimulacije C-vlakana zajedno sa mogućnošću presinaptičkog i postsinaptičkog djelovanja tj. „kontrole vrata“. Najnovija teorija boli zasniva se na biopsihosocijalnom modelu (Engel, 1986.). Prema njoj, bol se definira kao osjećaj koji nastane kao posljedica događaja u živčanom sustavu i organima te upotpunjeno utjecajem individualnih karakteristika, obiteljskih sklonosti te utjecajem kulture življenja i društva. (Krčevski Škvarč N., 2013.)



### 3.1.3 Osjet boli i putevi prijenosa

Četiri su događaja koja su ključna u provođenju boli: transdukcija (pretvaranje podražaja u živčani impuls), transmisija (putovanje podražaja do moždane kore), modulacija boli (obradba boli na razini kralježnične moždine) i percepcija boli (naša svijest o kvaliteti, lokaciji i intenzitetu boli).

Aktivacijom nociceptorskog sustava (živčanog sustava za provođenje boli) nastaje bol. Nociceptorski sustav obuhvaća osnovne provodne neurone i brojne neurone koji su zaduženi za modulaciju boli. Nakon djelovanja određenog stimulusa, podražajni se impuls širi aferentnim živčanim vlaknima do sinapse u kralježničnoj moždini (neuroni za to zaduženi nalaze se u stražnjem rogu kralježnične moždine). Nakon toga, vlaknima iz kralježnične moždine, osjet boli prenosi se vlaknima do moždanog debla, mezencefalona i talamusa (spinalni, spinoretikularni i spinomezencefalički trakt). Od tamo se podražaj preko sinaptičkih neurona širi na moždanu koru gdje se analizira. Na cijelom tom putu istodobno se dešava i modulacija boli koja se odvija na svim razinama od periferije do središnjeg živčanog sustava, a posebnu ulogu ima silazni (descendentni) ekscitacijski mehanizam. (Krčevski Škvarč N., 2013.)

Dakle, bolni podražaj djeluje na završecima perifernih živčanih vlakana (nociceptora). Postoje tri vrste perifernih živčanih vlakana: C, A- $\delta$  i A- $\beta$  vlakna. C i A- $\delta$  vlakna odazivaju se na mehaničke, toplinske i kemijske podražaje, dok A- $\beta$  vlakna normalno provode taktilne informacije i nisu tako osjetljiva na bolne podražaje. Također, postoje i tzv. spavajući nociceptori koji se aktiviraju samo na jaki bolni ili toplinski podražaj u upalnim uvjetima zbog kemijskog podražaja kada se nociceptori dodatno aktiviraju djelovanjem upalnih medijatora. Ti čimbenici upale i imunskog sustava snize prag podražaja u samom ozljeđenom tkivu, ali i u njenoj okolini zbog čega je područje u kojem osjećamo bol veće te tada govorimo o perifernoj hiperalgeziji. Zatim, aferentna vlakna nociceptora stvaraju sinapse s neuronima u stražnjem rogu kralježnične moždine. Također, tu završavaju i neuroni silaznih (descendentnih) supraspinalnih puteva te u procesu moduliranja boli sudjeluju i različiti ekscitatorni transmittori (tvar P, kolekistokinin, glutamat, aspartat i drugi). Glavni podražajni prenosilac između nociceptora i neurona u kralježničnoj moždini je glutamat. Radi se o aminokiselini koja se oslobađa iz nociceptora te svoj učinak ostvaruje vezanjem na NMDA i AMPA- receptore koji se nalaze na projekcijskim neuronima. Uz glutamat se, iz nociceptora, oslobađaju i neuropeptidni prenosioči kakva je supstancija P čija je uloga pojačavanje

djelovanja glutamata. Zbog aktivacije NMDA-receptora mijenja se provođenje bolnog podražaja i odgovor na njega te tada govorimo o središnjoj hiperalgeziji. Kao što je navedeno u tekstu ranije, modulacija boli i sama njezina percepcija uvelike ovisi i o djelovanju descedentnih inhibitornih mehanizama djelujući preko GABA-ergičnih, serotoninskih i adrenergičkih receptora. Također, i lokalno se oslobađa GABA ( $\gamma$ -aminomaslačna kiselina) čime se blokira prenošenje bolnog podražaja. Nakon kralježnične moždine, slijedi supraspinalna obradba koja utječe na doživljaj boli i tjelesne reakcije na nju. Sinapse sekundarnog neurona koje se nalaze u jezgrama moždanog debla važne su za descedentnu endogenu modulaciju boli. Zatim, tercijarni neuron iz talamusa šalje aferentna vlakna na somatosenzorički korteks gdje će se formirati senzorička kvaliteta boli, njezina lokalizacija, trajanje i intenzitet. Tercijarni neuroni se projiciraju i u limbičke strukture čega je posljedica nastanak afektivne i emocionalne komponente boli. (Krčevski Škvarč N., 2013.)

#### *3.1.4 Kronična bol*

Kronična je bol posljedica nesuzbijene akutne boli. Ona je, stoga, znatno složenija i kod nje se događaju brojne promjene u nociceptornom sustavu te u psihičkim i fizičkim funkcijama također. Za razliku od biološke, akutne boli koja nam služi kao zaštita organizma od štetnih podražaja i kao upozorenje da se u tijelu događa nešto štetno, kronična bol se nastavlja nakon normalnog trajanja bolesti i ozljede i nema nikakvu pozitivnu funkciju. Zato je kronična bol posebno stanje bolesti te je vremenski najčešće određena trajanjem više od 3 do 6 mjeseci. Osim što je neugodan osjećaj, kronična je bol povezana s biološkim promjenama i oštećenjima koja čak mogu utjecati na genotip stanica i uzrokovati atrofiju moždane kore. Osim toga, nedvojbena je njezin utjecaj na bolesnikovo duševno stanje, fizičku funkciju te socijalni i ekonomski status. Podatci iz sustavnih preglednih istraživanja ukazuju na to da je prevalencija kronične boli u svijetu oko 35% i da još uvijek čini veliki zdravstveni, socijalni i gospodarski problem. Pošto je ona sama po sebi višedimenzionalni problem, njezino je liječenje zapleteno i višeslojno. Najčešće govorimo o biološko-psihološko-socijalnom modelu kronične boli i liječenje je usmjereno na svako od tih područja. Kroničnu bol najčešće dijelimo na zloćudnu, dobroćudnu, nociceptorsku (zbog stalnog podražaja receptora, kao što je slučaj kod artritisa i kronične ishemije) te neuropatsku (kod perifernih i središnjih neuropatija). Patofiziološki, možemo ju razdijeliti u četiri glavna tipa: nociceptorsku, upalnu, neuropatsku i bol povezanu s nepravilnim procesiranjem u središnjem živčanom sustavu. Kronična nociceptorska bol nastaje kao posljedica stalne aktivnosti nociceptora i posljedične

nadraženosti kralježničnog neurona, što može rezultirati anatomskim i funkcionalnim promjenama struktura. Neuropatska bol nastaje kao posljedica poremećaja u provođenju bolnog podražaja zbog ozljede ili bolesti živaca. Može nastati spontano (bez bolnog podražaja) te se tada naziva spontana bol ili zbog podražaja koji u normalnim uvjetima ne uzrokuje bol (alodinija). U njezinu nastanku sudjeluju brojni centralni i periferni mehanizmi kao što su: razvoj ektopične aktivnosti, promjene ionskih kanala, receptora i živčanih prijenosnika, zatim, nenormalni kontakti između simpatičkih eferentnih vlakana i senzoričkih neurona, itd.(Krčevski Škvarč N., 2013.)

#### 3.1.4.1 Kronična maligna bol

Kronična maligna bol je bol, odnosno bolni sindrom uzrokovan onkološkom bolešću. Moderni dijagnostički uređaji, sve usavršenije radioterapijske i kirurške metode te uporaba kemoterapeutika omogućili su i dulje preživljenje što je rezultiralo, između ostalog, i da je karcinom postao kronična bolest. Osim toga, zauzima sami vrh među vodećim uzrocima smrti u razvijenom svijetu (prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2012.godinu zauzimaju drugo mjesto na ljestivici vodećih uzroka smrtnosti), a predviđa se da će incidencija malignih bolesti u svijetu porasti za 50% u sljedećih 20 godina, te da će 2020.godine biti 15 milijuna novootkrivenih slučajeva (prema podacima SZO). Bol je najčešći i najneugodniji simptom u osoba oboljelih od malignih bolesti. Prema podacima Američkog društva za tumore (ACS) 50-70% pacijenata s malignom bolesti osjećaju određeni stupanj boli. Incidencija boli u uznapredovalom stadiju bolesti raste i do 80%, a ako pri tome uzmemo u obzir i bol uzrokovanu svakim dijagnostičko-terapijskim postupkom, onda svaka osoba oboljela od maligne bolesti trpi bol. Unatoč definiranim smjernicama za liječenje boli (World Health Organization-WHO, Agency for HealthCare Policy and Research-AHCPR i radne grupe Europskog udruženja za palijativnu skrb) koji navode kako se učinkovito liječenje boli može postići u čak 70-90% bolesnika s malignim bolestima, smatra se ipak kako se analgetska terapija nedostavno provodi u čak njih 40%.Danas se postulati liječenja maligne boli temelje na principima palijativne medicine: brzo i učinkovito liječenje boli, liječenje „totalne“ boli i plansko liječenje boli.(Dobрила-Dintinjana R., Vukelić J., Dintinjana M., 2014.)

#### 3.1.5 Procjena boli

Procjena boli jedan je od najvažnijih koraka, ali i najvećih zapreka u procesu liječenja boli. Smatra se da u velikom broju slučajeva ona ostaje neadekvatno procjenjena. Karcinomska bol

je promjenjiva karaktera te ju je potrebno redovito procjenjivati. U praksi se najčešće koristi vizualna analogna skala (VAS), numerička i vizualna skala za bol. Koriste se i upitnici za bol, *Wisconsin Brief Pain Questionnaire* i *McGill Pain* ljestvica, daju podatak i o kvaliteti života bolesnika, a ne samo o tipu i stupnju boli. Alternativa ovim rješenjima su i primjena skala s izrazima lica, kao što je *Wong-Bakerina* ljestvicak koja se koristi za djecu ili starije. Isto tako, prilikom pregleda, treba posvetiti pažnju znakovima anksioznosti i depresije jer takva stanja mogu utjecati na percepciju boli. Treba imati na umu kako su bolesnici s malignom boli skloni zaniijekati ili smanjiti količinu boli jer su prestrašeni od mogućeg proširenja maligne bolesti. Nažalost, većinom tome i jest tako: ukoliko se bol pojača ili ako se osoba s malignom bolešću žali na bol u 40% slučajeva uzrok je tome širenje malignog procesa. (Dobrić R., Vukelić J., Dintinjana M., 2014.)

### 3.1.6 Liječenje boli

Analgetici su lijekovi koji imaju svojstvo potpuno ukinuti osjet bola, a da pritom znatno ne poremete svijest. Prema mehanizmu djelovanja dijelimo ih na neopiodne i opiodne. Predstavnik neopiodnih analgetika je acetilsalicina kiselina, dok je predstavnik opiodnih morfin. Među neopiodnim analgeticima nalaze se i tzv. nespecifični (pomoćni, sekundarni) analgetici. Oni u kombinaciji s analgeticima mogu pojačati njihov učinak te smanjiti njihovu potrošnju. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

#### 3.1.6.1 Neopiodni analgetici

Ova skupina analgetika svoj učinak ne ostvaruju preko opiodnih receptora. Osim analgetskog učinka, djeluju i protuupalno i antipiretski te ih primjenjujemo i za liječenje reumatskih bolesti. Nazivamo ih i analgetici-antipiretici, protuupalni lijekovi ili nesteroidni antireumatici. Svima im je zajedničko da postižu analgetski učinak blokiranjem enzima ciklooksigenaze.

**Paracetamol** je analgetik koji ima i antipiretsko djelovanje, kao i acetilsalicilna kiselina (ASK), ali za razliku od nje nema antiinflamatorno djelovanje. Analgetski učinak postiže centralnim djelovanjem-inhibicijom prostaglandina u mozgu. Dnevna doza paracetamola iznosi 4 g, a uobičajena pojedinačna doza je 15 mg/kg. Nakon resorpcije u tankom crijevu, maksimalni učinak postiže nakon 30 do 60 minuta, a vrijeme djelovanja mu je 4 do 6 sati. Biotransformira se u jetri, a izlučuje mokraćom. Metaboliti su mu toksični i mogu izazvati akutnu nekrozu jetre (kod primjene pojedinačne doze od 250 mg/kg). Inače je lijek s vrlo

malo nuspojava ako se primjenjuje u dozi 1-4 g na dan, a iznimno rijetko može uzrokovati agranulocitozu i trombocitopeniju. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

**Acetilsalicilna kiselina (ASK) i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR)** su antagonisti prostaglandina koji se ubrajaju u najpropisivanije lijekove, čemu, između ostaloga, pogoduje činjenica da su neki dostupni u ručnoj prodaji (bez recepta). Nesteroidni antireumatici djeluju protuupalno, antipiretički i analgetski. Osim mehanizmom inhibicije prostaglandina, smatra se kako djeluju i kao „hvatači“ ili inhibitori nastanka kisikovih radikala, inhibitora kemotaksije i fagocitoze leukocita. Neki od pripadnika ove skupine, npr. ASK imaju djelovanje jasno ovisno o dozi. Oni ostvaruju svoj učinak blokadom enzima ciklooksigenaze koja se nalazi u dva oblika: COX-1 i COX-2. COX-1 nalazi se u brojnim tkivima i posreduje u sintezi prostaglandina čija je uloga održavanje normalne fiziologije tkiva, kao što je održavanje integriteta sluznice želuca. S druge strane, prisutnost COX-2 u tkivima postaje zamjetna tek u određenim patološkim stanjima organizma, kao što je upala. COX-2 posreduje onim učincima prostaglandina koji su odgovorni za osnovna obilježja upale- bol, edem i vrućicu. Iz toga naravno proizlazi kako bi se selektivnom inhibicijom COX-2 postigao idealan učinak, sačuvavši na taj način „pozitivne“ učinke COX-1 na organizam. Na toj hipotezi temelji se i razvoj nove generacije NSAR-a nazvani koksibi (celekoksib, rofekoksib, valdekoksib). Iako vrlo pozitivnog učinka, cijena i dalje uvelike ograničava njihovu primjenu. Treba, dakle, imati na umu kako antiinflamatorni i analgetski učinak „klasičnih“ NSAR- a i koksiba podjednaki, samo što koksibi imaju manje gastrointestinalnih nuspojava. Ciklooksigenaza ima glavnu ulogu i u nastanku prostaciklina i tromboksana. Nakon jedne dovoljno velike doze ASK (nekoliko stotina mg) dešava se ireverzibilna acetilacija ciklooksigenaze, odnosno gubitka njezine funkcije, a kako trombociti nemaju jezgru, ne mogu iznova sintetizirati COX. Pošto je obrtaj trombocita 10-15% na dan, potrebno je oko deset dana da se COX u trombocitima oporavi, odnosno da se vrati agregabilnost na početne vrijednosti. Za razliku od ASK, NSAR reverzibilno acetiliraju hidroksilnuskupinu na polipeptidnom lancu COX-a što govori o razlici u jačini protutrombocitnog djelovanja između te dvije skupine antagonista prostaglandina. Prostaciklin, osim antiagregacijskog i vazodilacijskog učinka, potiče i izlučivanje renina u jukstaglomerulskom aparatu bubrega. (Anić B., Vrhovac B., 2003.)

Sve lijekovi iz skupine NSAR karakterizira dobra bioraspoloživost, slična raspodjela (uključujući i sinovijske membrane) te biotransformacija koja je dijelom u jetri, a ostatak ovisno o mehanizmu izlučivanja-stolicom ili bubrezima. Indikacije za primjenu NSAR su

razne: antitrombotične, analgetske, antipiretičke, antiinflamatorne (reumatska vrućica, upalne reumatske bolesti, upalne faze degenerativnih reumatskih bolesti) i ostale (koštane metastaze, bronhalna astma, glaukom, malignomska hiperkalcijemija, otvoren ductus Botalli, itd.). (Anić B., Vrhovac B., 2003.)

Analgetski učinak NSAR posljedica je inhibicijskog djelovanja ove skupine lijekova na medijatore boli i upale. Primjenjujemo ih u liječenju blagih i srednje teških bolova. Pokazali su se kao uspješni i u suzbijanju boli kod migrena. Kod primjene NSAR kao antipiretika, valja ih izbjegavati u djece radi potencijalnog štetnog učinka- razvika Reyeova sindroma (oštećenje jetre i SŽS). Protuupalni učinak NSAR iskorištava se u liječenju osteoartritisa, reumatskog artritisa, sustavnog eritemskog lupusa, seronegativnih spondiloartropatija, itd., ali tada ih gotovo nikad ne primjenjujemo monoterapijski.

Važnost adekvatnog doziranja NSAR leži u činjenici da je visina doze proporcionalna učestalosti nuspojava. Također, pri njihovom propisivanju, valja voditi brigu o individualnoj podnošljivosti pojedinog lijeka. (Anić B., Vrhovac B., 2003.)

Nuspojave povezane s uporabom ovih lijekova zapažene su konstantnim praćenjem, prijavljivanjem novih nuspojava, korelaciji prijava propisivanjem (broj nuspojava/milijun recepata). Brojna prospektivna istraživanja pokazala su kako ibuprofen ima najmanji broj zabilježenih nuspojava (13,2/milijun recepata), slijede ga diklofenak (39), zatim naproksen (41,1) i ostali. Najčešće su probavne nuspojave zbog oštećenja gastrointestinalne sluznice (inhibirajući prostaglandine koji imaju protektivni učinak na sluznicu gornjeg dijela probavnog trakta). Također, štetan učinak posljedica je njihova inhibitornog djelovanja na oksidativnu fosforilaciju u mitohondrijima, povećane povratne difuzije vodikovih iona, povećanog otpuštanja histamina i solne kiseline te smanjenja citoprotekcije i razvoja ishemije sluznice. Ključni faktor o kojem će ovisiti hoće li se nuspojave uopće razviti te u kojoj mjeri, uzimajući također u obzir individualne razlike među pacijentima, je duljina primjene i visina doze NSAR. Primjećena je veća incidencija nuspojava među starijom populacijom (dulja primjena i češća indikacija). Razvoj ulkusa želuca, odnosno njegovih komplikacija mogu završiti i smrtnim ishodom. Nakon gastrointestinalnih nuspojava, reakcije preosjetljivosti nisu rijetka posljedica konzumacije NSAR. Blokada prostaglandina dovodi do pojačanih reakcija koje posreduju limfociti T. Dva su tipa napada: astmatski napadaji u bolesnika s vazomotornim sinuitisom, nosnim polipima i bronhalnom astmom te urtikarija ili angioedem.

Hematološke nuspojave, kao što su agranulocitoza i aplastična anemija, na sreću nisu česta pojava. Oštećenje bubrežne funkcije nastaje zbog inhibicije vazodilacijskog učinka prostaglandina. Posebno indometacin povišuje krvni tlak u osoba s niskom reninemijom. (Anić B., Vrhovac B., 2003.)

### 3.1.6.2 Opioidni analgetici

Ova skupina analgetika imaju široku primjenu u liječenju prije svega kronične maligne boli, ali također i u slučaju akutne boli te kronične boli nemalignog podrijetla. Pokazuju izrazito velik analgetski učinak te se za njih koristi i naziv „pain killers“ (ubojice boli). Način dobivanja ove skupine lijekova je ili prirodni- iz prirodne droge opijuma (opijati) ili se proizvede laboratorijski kao polusintetski ili sintetski proizvodi (opioidi). Svi opijati i opioidi su alkaloidi po kemijskoj strukturi, a svoj učinak ostvaruju vezanjem za opioidne receptore. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

Zarezivanjem čahure opijumskog maka (*Papavera somniferum*) dobiva se opijum koji sadrži dvije skupine alkaloida fenantrenske skupine (čiji su derivati morfin i kodein) i benzilzokinoloni (papaverin i noskapin). Papaverin djeluje na glatku muskulaturu i miokard kao spazmolitik i miorelaksans, a noskapin kao antitusik. Svi opijati i opioidi oponašaju djelovanje endogenih opioidnih peptida. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

Tri su skupine endogenih opioida: endorfini, enkefalini i dinorfini. Nalaze se u neuronima SŽS-a kojima se prenose bolni impulsi i vežu na specifične receptore na nociceptivnim živcima i tako sprječavaju prijenos bolnog podražaja na živčanoj sinapsi. Dakle, taj endogeni sustav nas štiti od boli, a neke od metode koje se danas koriste u terapijske svrhe (transkutane elektrostimulacija ili stimulacija pojedinih spinalnih živaca ili regija) ga aktiviraju. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

Postoje tri vrste opioidnih receptora (OR): mi ( $\mu$ ), sigma ( $\delta$ ) i kappa ( $\kappa$ ). Klasificirani su prema potentnosti selektivnih agonista za pojedini od receptora. Neki od opioida aktiviraju određene receptore različitim intenzitetom pa neki od njih djeluju kao čisti agonisti (morfin), parcijalni agonisti (buprenorfin), miješani agonisti/antagonisti (pentazocin) i čisti antagonisti. Osim podjele prema receptorskoj aktivnosti, možemo ih podijeliti prema podrijetlu na prirodne (morfin, heroin, kodein) i sintetske (metadon, petidin, fentanil) ili prema jačini analgetskog učinka- jaki i slabi opijati. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

Opioidni analgetici većinom se brzo metaboliziraju i ne djeluju duže od 4 do 5 sati. Primarno se metaboliziraju u jetri, a izlučuju putem mokraće. Ukoliko se konzumiraju oralnim putem, većina opioida se znatno metabolizira (prvi metabolizam u crijevu i jetri) prije nego dođe u krvnu cirkulaciju. Zbog toga im je jakost umanjena tako da je biološka iskoristivost per os uzetih opioida svega 20-60%. Iznimka je jedino kodein koji i nakon oralnog uzimanja ima dobru biološku iskoristivost. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

Putevi unosa opijata u organizam su sljedeći: per os, intramuskularno, intravenski, transmukozno (rektalno, vaginalno, nazalno), transdermalno, inhalacijski, intravertebralno (periduralno, intratekalno). (Persoli-Gudelj M., 2003.)

Zabilježene nuspojave su: respiracijska depresija (najozbiljnija nuspojava), sedacija, konstipacija, mučnina i povraćanje, pruritis, poremećaj spavanja, halucinacije, otežano mokrenje, hiperalgezija, alodinija i mioklonuste pojava tolerancije, fizičke (apstinencijski sindrom) i psihološke (narkomanija) ovisnosti. Pod tolerancijom podrazumijevamo činjenicu da je za isti analgetski učinak potrebna veća doza opijata zbog biokemijskih i molekularnih promjena u stanici. Fizička ovisnost se definira kao razvoj apstinencijskog sindroma zbog ukidanja opioida (nagli prekid terpije ili uporaba antagonista) te je stoga dozu potrebno smanjivati za 20% svakih 48 sati, a psihološka ovisnost je stanje potrebe za opioidom u ljudi koji nemaju bolove. Intenzivnost te potrebe se kreće od želje do nagona. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

Rotacija opioida podrazumijeva izmjenu opioida u toku dugotrajne primjene ili uzimanja neuobičajeno velikih doza. Na taj način sprječavamo razvoj nuspojava pa govorimo o preventivnoj rotaciji. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

**Morfij** je prirodni ekstrakt opijuma maka. Najčešće se koristi intravenski (0,1-0,15 mg/kg) ili intramuskularno (0,2-0,3 mg/kg). Analgetski učinak se ostvaruje oko 10-15 minuta nakon intravenske, odnosno 30-40 minuta nakon intramuskularne doze, a djelovanje mu traje 1-4 sata. Morfij je učinkovit protiv visceralne boli, a pokazao se kao idealan analgetik u liječenju posttraumatske boli i infarkta miokarda. **Diamorfin (heroin)** je diacetil ester morfija veće liposolubilnosti koji se odlikuje brzim prijelazom kroz krvno-moždanu barijeru pa zbog nuspojava, poput izazivanja ovisnosti i euforije, nije na raspolaganju u većini zemalja.



**Fentanil** je sintetički analgetik koji je 80-100 puta potentniji od morfija. Djelovanje mu je slično, ali s bržim nastupom i izraženijim djelovanjem na srčanokrvožilni sustav i respiracijski centar (respiracijska depresija). Primjenjuje se u liječenju maligne i drugih kroničnih boli. Dnevna doza određuje se na osnovu doze oralnog morfina. Njačešće se primjenjuje kao transdermalni pripravak te je stoga maksimalan učinak postignut tek 24 sata od početka primjene. Terapijske plazmatske koncentracije mjere se do unutar 72 sata od početka primjene te je tada potrebno zamijeniti novim. **Alfentanil** sličnog je djelovanja kao fentanil ali posjeduje 1/5 njegove potentnosti. Karakterizira ga brz nastup djelovanja, ali i kratkim trajanjem analgetskog učinka zbog brzog metaboliziranja. **Sufentanil** je jedan od najpotentnijih sintetičkih analgetika, 6-7 puta jači od fentanila. **Remifentanil** je sintetički opioid vrlo kratkog djelovanja. **Petidin** ima oko 1/10 potentnosti morfija, a djelovanje mu je kraće i izaziva veći broj nuspojava. (Karadža V., Majerić-Kolglar V., Perić M., Popović LJ., Šakić K., Vegar-Brozović V., 2004.)

#### 3.1.6.3 Parcijalni agonisti i miješani agonisti- antagonisti

**Buprenorfin** je sintetička izvedenica morfija 30 puta jačeg djelovanja. On je parcijalni agonist na receptorima što limitira njegovo analgetičko djelovanje. Primjenjuje se intravenski ili intramuskularno u dozi od 0,3-0,6 mg. **Nalbufin** je sintetski analgetik slične potentnosti i duljine trajanja učinka kao i morfij. Koristan je u bolesnika koji su razvili toleranciju na terapiju morfijem. **Tramadol** je slabi opioidni agonist na receptoru, a također inhibira povratnu pohranu noradrenalina u presinaptičim živčanim završecima čime potencira oslobađanje serotonina. Analgetsko djelovanje je 1/10 onog od morfija ako se primjeni intravenskim putem, a doza je 1-2 mg/kg. U terapijskim dozama nema značajnijeg učinka na stabilnost krvožilnog sustava i respiraciju. Kombinacijom sa paracetamolom postiže se dobar analgetski učinak. (Karadža V., Majerić-Kolglar V., Perić M., Popović LJ., Šakić K., Vegar-Brozović V., 2004.)

#### 3.1.6.4 Adjuvantni analgetici

To su lijekovi koji primarno ne liječe bol, ali mogu imati analgetski učinak u određenim situacijama ili pojačavaju učinak samih analgetika. Koriste se i korisni su na bilo kojem stupnju liječenja boli. Među njih svrstavamo kortikosteroide, anksiolitike, antidepresive, hipnotike, antiepileptike, bifosfonate, kalcitonin, lokalne anestetike i brojne druge. Koju skupinu lijekova će se odabrati ovisi o vrsti bolova. Uporaba tricikličkih antidepresiva i antiepileptika pokazala se korisna u liječenju neuropatske boli. Kortikosteroidi se često rabe

kao adjuvantna terapija za boli u kostima i neuropatske boli ako je uzrok kompresije živčanih struktura. (Dobriša-Dintinjana R., Vukelić J., Dintinjana M., 2014.)

#### 3.1.6.5 Suvremeni pristup liječenju boli

Pojam multimodalne balansirane analgezije označava suvremeni pristup liječenju akutne i kronične boli. Podrazumijeva primjenu lijekova različitih mehanizama djelovanja s ciljem postignuća optimalnog sinergističkog učinka, uz minimum popratnih pojava. (Karadža V., Majerić-Kolglar V., Perić M., Popović LJ., Šakić K., Vegar-Brozović V., 2004.)

Fiziološki bol utječe sistemski na organizam djelujući na kardiovaskularni, respiracijski, gastrointestinalni, renalni i metabolički sustav. Stoga slijedi kako naša usmjerenja ka uklanjanju boli sprječavaju, između ostalog, i eventualne posljedične komplikacije svih sustava organizma.

Suvremena učinkovita analgezija podrazumijeva kontinuiranu analgeziju, analgeziju titriranu prema intenzitetu boli, uravnoteženu kombiniranu primjenu lijekova sa minimalnim učinkom na mobilizaciju bolesnika i minimalnim brojem komplikacija. S obzirom da je bol individualan osjećaj, drukčija je u svakog bolesnika pa se stoga treba i drugačije liječiti. Cilj medikamentoznog liječenja boli je ukloniti ili koliko je god moguće ublažiti bol i time poboljšati kvalitetu života. Da bi to bilo moguće postići, potrebno je znati uzrok te boli (dijagnozu) i znati izabrati lijek koji bi za taj specifičan uzrok najbolje odgovarao. Nadalje, od presudne je važnosti pravo i pravovremeno liječenje boli jer na taj način sprječavamo posljedice na čitav organizam. Također, pri terapiji boli, valja voditi brigu i o željama samoga bolesnika te mogućnostima konzumacije lijeka koji bi pacijentu najbolje odgovarao kako bismo se na taj način osigurali da će ga redovito i pravilno uzmati. (Karadža V., Majerić-Kolglar V., Perić M., Popović LJ., Šakić K., Vegar-Brozović V., 2004.)

S obzirom na jačinu djelovanja, analgetici se dijele na one slabog djelovanja, srednjeg djelovanja i jakog djelovanja. SZO preporuča liječenje boli upravo u ta tri koraka.

Lijekovi sa slabim djelovanjem su ASK i antireumatici. Primjenjuju se za liječenje blagih do umjereno jakih bolova. Djelotvorni su kod bolova u kralježnici, zglobovima, nekih vrsta glavobolja te u liječenju maligne boli u početnoj fazi bolesti. Treba biti vrlo oprezan u bolesnika s osjetljivijom želučanom sluznicom i oštećenim bubrezima i/ili jetrom. Lijekovi sa

srednje jakim djelovanjem (slabi opioidi) primjenjuju se u liječenju umjerene do srednje jake boli. To su kodein, tramadol, petidin,...Lijekovi s jakim djelovanjem (jaki opioidi) koristimo u suzbijanju jake boli koji nismo uspjeli suzbiti slabim opioidima.Zbog djelovanja putem opioidnih receptora, dozu je potrebno individualno titrirati te nakon određivanja parenteralne doze polako prelaziti na primjenu per os čije su doze 2-3 puta veće od parenteralnih doza. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

SZO je objavila algoritam u liječenju kronične boli. Radi se o trostupanjskoj ljestvici (tzv. „Three steps“ model) objavljenoj 1986. godine. prema kojoj liječenje počinjemo neopijatnim lijekovima, najprije protuupalnim analgeticima, analgeticima-antipireticima i nesteroidnim antireumaticima, a kada oni postanu nedjelotvorni započinje uporaba opioidnih analgetika, prvo slabih, zatim i jakih. Pošto je riječ o kroničnoj boli te se terapija provodi većinom kod kuće, prednost se daje peroralnom unosu lijeka.Alternativni putovi (supkutani, transdermalni, rektalni, inhalacijski, intratekalni) opravdani su ako pacijent ne može uzimati lijek na usta.Za uspješno liječenje kronične boli potrebno je lijekove davati: na usta-na sat- prema jačini- u dovoljnoj dozi- trajno. Također, multimodalni pristup liječenja boli podrazumijeva(u pravilnim vremenskim razmacima) uporabu kombinacije analgetika koji imaju različiti mehanizam djelovanja.Time se postiže bolji analgetski učinak uz manju potrošnju lijeka te manji broj nuspojava. (Persoli-Gudelj M., 2003.)

## **3.2 Karcinom pluća nemalih stanica**

### *3.2.1 Definicija i epidemiologija*

Rak pluća najčešći je karcinom u svijetu, a nastaje malignom transformacijom stanica koje oblažu alveole plućnog parenhima ili mukoze traheobronhalnog stabla.Procjenjuje se da čini oko 12,7% svih novodijagnosticiranih zloćudnih tumora tj., godišnje u svijetu oboli oko 1,61 milijuna ljudi. Većina oboljelih, njih 55%, dolazi iz zemalja u razvoju. Incidencija je najveća u istočnoj, srednjoj i južnoj Europi te u sjevernoj Americi i istočnoj Aziji.Također, on je i najmaligniji od svih tumora na što ukazuju podaci da zauzima vodeće mjesto i po smrtnosti (2008. godine od karcinoma pluća umrlo je 1, 38 milijuna ljudi, odnosno 18,2% svih umrlih od malignih bolesti). Omjer umrlih i oboljelih od ove bolesti iznosi 0,86. (Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., 2013.)

Prema podacima iz Hrvatskog registra za rak, on je najčešći karcinom u muškaraca (18% svih tumora), a u žena se nalazi na trećem mjestu (7% svih tumora). 2012. godine incidencija karcinoma traheje, bronha i pluća ukupno je iznosila 63,5; od toga 99,0 za muškarce (na 100.000), a za žene 30,4; dok je stopa smrtnost zabilježena od istog karcinoma iznosila ukupno 65,1, odnosno 101,9 za muškarce i 30,8 za žene (gruba stopa incidencije i mortaliteta).

### *3.2.2 Etiologija*

Interaktivnim djelovanjem okolišnih i individualnih čimbenika nastaje karcinom pluća. Najvažniji čimbenik rizika je aktivno pušenje cigareta, cigara ili lula. U cigareti nalazimo više od 3.000 spojeva, od kojih je više od 50 kancerogeno: nitrozamini, policiklički aromatski ugljikohidrati te drugi organski (benzen) i anorganskispojevi (acetaldehid, arsen). Dokazana je izravna povezanost broja popušenih cigareta sa nastankom karcinoma. Primjerice, osobe koje na dan puše 30 ili više cigareta imaju 22 puta veći rizik od onih koji nikad nisu pušili. Osim aktivnog, i pasivno pušenje također povećava opasnost od nastanka istog. Tako se pokazalo da supružnici pušača imaju oko 20 puta veći rizik za razvoj karcinoma pluća. Isto tako, u osoba koje su prestale pušiti primjećuje se smanjenje incidencije 5 godina nakon prestanka pušenja. Pušenje uzrokuje 90-95% svih karcinoma pluća u razvijenim zemljama, dok je za žene taj postotak nešto manji i iznosi 70-85%. O toj ključnoj ulozi pušenja u nastanku karcinoma pluća govore epidemiološki podaci iz Sjedinjenih Američkih Država: 1950. godine od ukupno umrlih od karcinoma, na karcinom pluća otpalo je samo 3%, a 2008. godine čak 28%. Isto tako, u SAD-u se zadnjih 30 godina povećao broj pušača ženskog spola te se smrtnost od karcinoma pluća za muškarce smanjila za 10-ak%, a za žene povećala 100% . (Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., 2013.)

Osim pušenja, pokazalo se kako i niži socioekonomski status i niži stupanj obrazovanja također imaju svoje mjesto u etiologiji ove maligne bolesti, kako zbog njihove češće navike pušenja, tako zbog veće izloženosti rizičnim čimbenicima. Također, učestalost je veća i u područjima jače aeropopulacije, kao što su urbane sredine, što ide u prilog važnosti i inhalacijskih karcinogena u razvoju bolesti. Tu treba istaknuti benzpiren, azbest (koji je odgovoran za 3-4% svih karcinoma pluća), radioaktivne materijale (radon), nikal, krom i arsen. (Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., 2013.)

Rak pluća nastaje kao posljedica niza mutacija koje mogu biti naslijeđene ili stečene tijekom života. Brojne su zabilježene mutacije, a po važnosti i kliničkim implikacijama valja istaknuti EGFR (epidermal growth factor receptor), ALK (anaplastic lymphoma kinase) i KRAS-mutaciju. EGFR-mutacijanade se u oko 10%bijelaca s karcinomom pluća nemalih stanica i u 40% Azijaca s istom dijagnozom. ALK-mutacija prisutna je u 5% bolesnika s nemalostaničnim karcinomom pluća, a KRAS-mutacija u 20-30%. Pozitivna obiteljska anamneza također je značajan čimbenik rizika. Osoba čiji je bar jedan roditelj bolovao od karcinoma pluća ima 5 puta veći rizik za razvoj istog. (Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., 2013.)

### 3.2.3 *Podjela karcinoma pluća*

Postoji više histoloških tipova karcinoma pluća koji su klasificirani konvencionalnom svjetlosnom mikroskopijom. 90% svih primarnih bronhogenih karcinoma čine četiri tipa: adenokarcinom (35% svih karcinoma pluća), planocelularni karcinom (30%), karcinom velikih stanica (15%) i mikrocelularni nediferencirani karcinom/karcinom malih stanica (20%). Prema kliničkoj prezentaciji, prognozi i terapijskom postupku sve karcinome pluća dijelimo u dvije osnovne skupine. Adenokarcinomi, planocelularni karcinomi i karcinomi velikih stanica sačinjavaju prvu skupinu tumora-nemikrocelularni karcinom pluća/nemalostanični/non small cell lung cancer (NSCLC), dok drugu skupinu čini mikrocelularni karcinom/small cell lung carcinoma (SCLC). (Samaržija M., Pavelić Lj., 2003.)

Adenokarcinom je najčešći histološki tip karcinoma pluća i u muškaraca i u žena. On čini i glavninu karcinomaonih bolesnika koji nikad nisu pušili. Najčešće se javlja u perifernim dijelovima plućnog parenhima. Rezultati brojnih kliničkih istraživanja pokazala su važnost u točnoj klasifikaciji tumora zbog definiranja prognoze bolesti i što bolje metode liječenja. Isto tako, definiranje imunohistokemijskih i molekularnih obilježja te određivanja EGFR-mutacija pokazalo se korisno jer se pokazalo da, u slučaju dokazane EGFR-mutacije (transmembranski glikoproteinski receptor ključan za rast i životni ciklus stanice), ishod bolesti je lošiji, odnosno preživljenje bolesnika je kraće. Karcinom pločastih stanica (planocelularni) pokazuje veliku povezanost sa pušenjem, najčešće se pojavljuje centralno pa bolesnici navode simptome bronhalne opstrukcije. Karcinom velikih stanica često je slabo diferenciran, a karcinom malih stanica (mikrocelularni) povezuje se s pušenjem te ima tendenciju rasti uz

velike dišne i vaskularne strukture uz prisutnu limfadenopatiju. Ima veliku sklonost metastaziranja i prognoza mu je jako loša. (Samaržija M., Pavelić Lj., 2003.)

#### 3.2.4 *Klinička slika*

Jedna od karakteristika ovog karcinoma jest ta da je klinička slika dosta nesepecifična pa se zbog toga bolest vrlo često otkriva kasno. Najčešći simptomi kod postavljanja dijagnoze su kašalj, gubitak tjelesne težine, dispneja, hemoptize, promuklost i bol u prsnom košu. Kod pušača kašalj je često već godinama ranije prisutan, ali ono što treba ukazati na sumnju je promjena intenziteta i/ili karaktera kašlja. Na osjećaj nedostatka zraka žali se otprilike polovina novootkrivenih bolesnika. Tada diferencijalnodijagnostički treba razmišljati i o plućnoj emboliji, sindromu gornje šuplje vene, općoj slabosti, postopstruktivnoj pneumoniji, krvarenju u dišne puteve ili nakupljanju pleuralnog izljeva. Ipak, u dugogodišnjih pušača valja prvo pomisliti i isključiti/potvrditi maligni proces. Na bol u prsima u trenutku dijagnoze žali se 40% pacijenata. Ona je najčešće mukla, tupa, trajnog karaktera i ne smanjuje se na lokalno provedene analgetske mjere. Najčešće nastaje zbog zahvaćanja poplućnice i širenjem tumora u medijastinum ili stijenku prsnog koša. Hemoptiza je vrlo alarmantan znak u pušača te treba neodgodivo pobuditi sumnju na maligno zbivanje. Zbog vrlo dobre vaskulariziranosti tumora hemoptize mogu biti vrlo obilne pa čak i uzrokom smrtnog ishoda. Javljaju se u 57% bolesnika. Gubitak tjelesne težine je nespecifičan, ali vrlo čest znak u kliničkoj praksi koji se također ne smije zanemariti. (Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., 2013.)

Od gore navedenih nespecifičnih simptoma i kliničkih znakova, koji i jesu najčešći, razlikujemo one specifične koji se manifestiraju kod onih tumora koji situirani na točno definiranim područjima. Primjerice, ako se tumor nalazi apikalno, u području gornjeg pulmonalnog sulkusa, naziva se Pancoastov tumor i karakterizira ga specifična klinička prezentacija nazvana Pancoastov sindrom. On obuhvaća bol u ramenu i ruci duž područja inervacije osmog kranijalnog živca i prvog i drugog torakalnog trunkusa, zatim Hornerov sindrom (ptoza, mioza i anhidroza) te napredovanjem bolesti razvoj slabosti i atrofije šake. Drugi slučaj je kada tumor ometa protok krvi kroz gornju šuplju venu te se tada osoba žali na osjećaj nedostatka zraka, osjećaj „punoće“ u glavi, edem lica, dilatacija vratnih vena i izražen venski crtež na površini prsnog koša. Tu skupinu simptoma i kliničkih znakova nazivamo „sindrom gornje šuplje vene“. Ako tumor zahvati laringealni živac, javit će se promuklost kao

vodeći simptom. Za razliku od prva dva primjera, treći „scenarij“ manifestacije karcinoma pluća je paraneoplastički sindrom. Obuhvaća hormonalne, neurološke, hematološke i druge simptome koji su neovisni o lokalnom učinku samog tumora ili sekundarnih metastaza. Vidi se u 2% pacijenata s karcinomom pluća. Nerijetko se bolesnici javljaju doktoru kada primjete simptome od strane udaljenih žarišta bolesti, odnosno metastaza u jetri, nadbubrežnoj žlijezdi, kostima i mozgu). (Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., 2013.)

### *3.2.5 Dijagnostički postupci*

Kao i u svemu u medicini, postavljanje dijagnoze i u ovom slučaju počinje uzimanjem precizne anamneze i kliničkog statusa. U kliničkom pregledu osim same auskultacije i perkusije prsnog koša, pozornost valja obratiti i na moguća sjela širenja karcinoma, kao što su periferni limfonoidi (osobito supraklavikularna regija), jetra i uočiti eventualno postojanje neuroloških simptoma. Ako smo na temelju anamneze i kliničkog pregleda postavili sumnju na postojanje karcinoma pluća, osobu treba uputiti na rtg-pregled pluća koji će u slučaju opravdane sumnje pokazati centralno ili periferno smještenu sjenu ili pleuralni izljev, atelektazu, promjene u mediastinumu, itd. Treba naglasiti da uredan rtg-nalaz ne isključuje postojanje karcinoma. Sljedeći korak je CT toraksa koja je puno preciznija pretraga, posebno u procjeni ekstenzije tumora i detekciji uvećanih limfnih čvorova. Dijagnoza raka pluća postavlja se definitivno na osnovi patohistološke (preferencijalno)/ citološke potvrde bolesti. Uzorak za PHD analizu dobiva se najčešće bronhoskopijom, odnosno transtorakalnom punkcijom pod kontrolom CT-a ili UZV-a u slučaju periferno smještenog tumora. Alternativno, postavlja se citološka dijagnoza analizom iskašljaja, a vrlo rijetko je radi postavljanja dijagnoze potrebno raditi ekplorativnu torakotomiju.

Nakon postavljanja dijagnoze i utvrđivanja lokoregionalnog statusa treba utvrditi postoji li udaljena diseminacija. Metastaze u jetri i nadbubrežnoj žlijezdi otkrivaju se CT-om gornjeg abdomena, a metastaze u mozak MR-om (ili CT-om) mozga. Ako se u toj fazi ne nađu udaljene metastaze kod osoba oboljelih od mikrocelularnog karcinoma, indicirana je scintigrafija skeleta (rutinski), dok u slučaju nemalostaničnog karcinoma to nije slučaj za otkrivanje asimptomatskih presadnica kosti, ali je MR (ili CT) mozga opravdan u bolesnika sa stadijem II. ili većim. U bolesnika koji su kandidati za kirurški zahvat, a osobito u slučaju dvojbenog CT nalaza, indicirana je mediastinoskopija da bi se odredila eventualna

zahvaćenost medijastinalnih limfnih čvorova. Danas se u svrhu otkrivanja metastaza i stadija bolesti vrlo često koristi i PET (positron emission tomography). (Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., 2013.)

### *3.2.6 Klasifikacija karcinoma pluća i utvrđivanje stadija bolesti*

Kao i za najveći broj tumora, za utvrđivanje stadija bolesti koristi se TNM klasifikacija (tumor-node-metastasis). Sustav TNM donešen je u suradnji Američke udruge za istraživanje raka i Međunarodnog odjela za kontrolu raka. (Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., 2013.).

TNM klasifikacija uključuje informacije o veličini i proširenosti primarnog tumora (T), zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova (N) i postojanju udaljenih metastaza (M). Da bi se mogli analizirati i uspoređivati podaci bolesnika slične prognoze, varijable T, N i M su svrstane u prognostičke skupine. Te skupine klasificiraju se rimskim brojevima I-IV poredane prema rastu težine bolesti i označuju stadij bolesti.

Veličinu tumora nemalih stanicama označavamo sa T1-T4 ovisno o njegovoj veličini, ali i lokalizaciji. Tumor veličine 3 cm ili manji, okružen plućima ili visceralnom pleurom označava se kao T1. Tumor veći od 3 cm ili tumor bilo koje dimenzije, a koji zahvaća visceralnu pleuru ili je udružen sa atelektazom ili opstruktivnim pneumonitisom označava se kao T2. T3 predstavlja tumor bilo koje veličine koji se direktno širi u stijenku prsnog koša, dijafragmu, medijastinalnu pleuru ili perikard ili tumor u glavnom bronhu unutar 2 cm od karine, a bez njezina zahvaćanja ili pridružena atelektaza ili pneumonitis koji zahvaćaju cijelo pluće. T4 znači kako se radi o tumoru bilo koje veličine koji zahvaća srce, velike krvne žile, traheju, jednjak, kralježnicu ili karinu ili izaziva maligni pleuralni ili perikardijalni izljev.

Ukoliko tumorske stanice ne nalazimo u limfnim čvorovima, pravilna je oznaka N0, ako se stanice karcinoma nalaze u lokalnim limfnim čvorovima (peribronhalni limfni čvorovi i limfni čvorovi hilusa) tada se označuje kao N1 stadij. Oznaka N2 označava postojanje tumorskih stanica u istostranim centralnim limfnim čvorovima medijastinuma ili limfnim čvorovima ispod račvišta traheje, dok N3 označava zahvaćanje i limfnih čvorova kontralateralne strane prsnog koša ili one u apeksu i/ili iznad ključne kosti.



Udaljene metastaze označuju kao M, a ukoliko ih nema kao M0.

Stadij bolesti IA podrazumijeva tumor T1,N0,M0 karakteristika, dok stadij IB T2,N0,M0. Stadij II A označava T1,N1,M0 , dok IIB T2,N1,M0 ili T3,N0,M0. IIIA predstavlja jedan od četiri stadija: T1,N2,M0, ili T2,N2,M0, ili T3,N1,M0, ili T3,N2,M0. IIIB stadij može odgovarati: T4,N0,M0, ili T4,N1,M0, ili T4,N2,M0, ili T4,N3,M0, ili T1,N3,M0, ili T2,N3,M0, ili T3,N3,M0. Stadij IV je svaki tumor sa karakteristikom M1, bez obzira na T i N. (Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., 2013.)

### *3.2.7 Liječenje karcinoma pluća nemalih stanica*

U ranim stadijima bolesti (I. i II.) osoba zadovoljavajućeg općeg stanja i kardiorespiracijskog statusa moguće je kirurško liječenje. Kirurški zahvati koji se izvode su, ovisno o smještaju i proširenosti tumora, lobektomija, pneumektomijai rjeđe segmentektomija. Ponekad, u manjeg broja bolesnika u stadiju III. moguće je izvesti kirurški zahvat ali ako tumor nije ili je u minimalnom opsegu zahvatio medijastinum. Kod N1 i N2 bolesti preporuča se potpuna resekcija limfnih čvorova sredoprsta. U slučaju da se bolest u stadiju I. i II. proglasi inoperabilnom, u obzir dolazi radikalna iradijacija tumora (visoke doze zračenje ili stereotaksijska u slučaju stadija I.), odnosno kemoradioterapija. U bolesnika s potvrđenim širenjem bolesti u medijastinum, prije eventualnog kirurškog zračenja provodi se neoadjuvantna kemo(radio)terapija. U onih bolesnika s lokoregionalnom uznapredovalom bolešću koji nisu kandidat za kirurško liječenje, a dobrog su općeg stanja, preporučuje se primarna konkomitantna kemoradioterapija. Za razliku od njih, bolesnici lošijeg općeg stanja liječe se sekvencijski radioterapijom i kemoterapijom ili samo jednom od tih metoda. Pokazalo se kako ordiniranje adjuvantne kemoterapije nakon kirurškog zahvata bolesnicima sa stadijem bolesti I.B (s tumorima većim od 4 cm) i više, značajno produljuje život. S druge strane, učinak je adjuvantne radioterapije na preživljenje dvojben te se ona stoga ordinira bolesnicima s pozitivnim resekcijskim rubom, zahvaćenim medijastinalnim limfnim čvorovima i u onih s N1 zahvaćenim limfnim čvorovima. Ukoliko se radi o diseminiranoj bolesti, osnovu liječenja čini kemoterapija. Bolesnicima dobrog općeg stanja ordinira se kemoterapija koja se temelji na kombinacijama spojeva platine (ponajprije cisplatina, rjeđe karboplatina) s drugim citostaticima, najčešće gemcitabinom, paklitakselom, docetakselom, etopozidom. Stopa odgovora navedenom terapije iznosi 20-35%, a preživljenje se produljuje za nekoliko mjeseci u usporedbi sa simptomatskom potpornom terapijom. Bolesnici lošijeg

općeg stanja ilii oni starije životne dobi najčešće primaju monokemoterapiju. Za učinkovitost pojedinog kemoterapeutika bitnu ulogu ima i histološki tip tumora. Primjerice, klinička istraživanja su pokazala da rak pločastih stanica bolje odgovara na terapiju gemcitabinom, dok je primjerice pemetreksed učinkovitiji u liječenju neplanocelularnog karcinoma. Današnje metode koje se primjenjuju u kliničkoj praksi pokazale su se vrlo učinkovite. Tako ordiniranjem cetuksimaba (monoklonskog protutijela protiv EGFR) zajedno sa kemoterapijom poboljšava rezultate liječenje. Ipak, najveći iskorak u terapiji bolesnika s nemalostaničnim karcinomom pluća je uvođenje erlotiniba i gefitiniba, tirozin-kinaznih inhibitora EGFR-a u osoba s EGFR-mutacijom (koja se češće nalazi u nepušača, žena, onih koji boluju od adenokarcinoma i Azijaca) postiže se puno bolja stopa odgovora na terapiju uz mnogo manje toksičnosti u usporedbi s kemoterapijom. Nerijetko se bolesnicima s diseminiranom bolešću ordinira i palijativna radioterapija (metastaze u mozgu, kostima te kod hemoptiza i bolova). (Vrdoljak E., Šamija M., Kusić Z., Petković M., Gugić D., Krajina Z., 2013.)

## **4 CILJEVI**

Cilj istraživanja bio je ispitati postoje li razlike u percepciji boli mjerenoj vizualnom analognom ljestvicom s obzirom na sociodemografske osobitosti i neovisno o terapiji.

## **5 ISPITANICI I METODE**

### **5.1 Ustroj, vrijeme i mjesto provođenja istraživanja**

Ovo primijenjeno, opservacijsko, unicentrično istraživanje imalo je dva kraka: 1) presječni krak, 2) prospektivni, kohortni krak. Istraživanje je provedeno na Odjelu za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagrebu razdoblju od 1.2.2015. do 15.05.2015. godine.

### **5.2 Ciljana populacija**

Ciljanu populaciju činili su punoljetni bolesnici s dijagnosticiranim nemalostaničnim rakom pluća. Kriteriji uključivanja bili su: 1) dijagnoza nemalostaničnog raka pluća, 2) oba spola, 3) stadij bolesti II, III ili IV, 4) dob  $\geq 18$  godina. Kriteriji neuključivanja: 1) stadij bolesti: 0, IA, IB, 2) dob  $< 18$  godina. Nisu primijenjeni kriteriji isključivanja.

### **5.3 Vrsta uzorka**

Biran je sustavni, susljedni uzorak svih bolesnika koji su iz bilo kojeg razloga tijekom trajanja uključivanja u istraživanje pregledani i liječeni na Odjelu za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“.

### **5.4 Veličina uzorka**

Potrebna veličina uzorka (engl. Power analysis) izračunata je prije početka prikupljanja podatka na temelju slijedećih pretpostavki: uvijek dvosmjerno testiranje statističke značajnosti, ciljana statistička snaga od 0,80, ciljana razina statističke značajnosti od 0,05, minimalni omjer izgleda koji smo željeli statistički značajno utvrditi  $OR=4,0$ , vjerojatnost smanjivanja boli nakon terapije kod bolesnika bez prisustva ciljanog sociodemografskog parametra ( $H_0$ ) od 0,3. Pod tim uvjetima završno potrebna veličina uzorka iznosila je  $n=38$ . Power analiza napravljena je u programu Hintze, J. (2013). PASS 12. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. [www.ncss.com](http://www.ncss.com).

### **5.5 Ishodi**

U presječnom kraku istraživanja glavni ishod bio je subjektivni iskaz o intenzitetu boli mjeren analogno-vizualnom ljestvicom (VAS) na ordinalnoj metrijskoj razini. U prospektivnom, kohortnom kraku istraživanja glavni ishod bila je relativno smanjenje subjektivnog doživljaja boli mjerenog relativnom razlikom između rezultata analogno-vizualne ljestvice.

### **5.6 Neovisne varijable**

Vitalni i sociodemografski parametri: dob, spol, razina urbaniziranosti mjesta boravka (selo/grad), veličina mjesta boravka izražena ukupnim brojem stanovnika, radni status te gospodarski sektor.

### **5.7 Moguće zbunjujuće varijable čiji smo doprinos statistički pokušali kontrolirati**

Zbunjujuće varijable čiji smo utjecaj na rezultate istraživanja pokušali kontrolirati multivarijatnom statističkom analizom bile su stadij bolesti i terapija boli.

## **5.8 Statistička obrada podataka**

U svim slučajevima upotrebljeni su dvosmjerni testovi statističke značajnosti. Razina pouzdanosti određena je na 95% ( $p < 0,05$ ). Normalnost raspodjele dobi, broja stanovnika i rezultata na VAS ljestvicama analizirana je Shapiro-Wilk testom gdje su empirijske raspodjele statistički značajno odstupale od teorijski očekivanih kao mjere centralne tendencije i raspršenja dani su medijani i interkvartilni rasponi. Samo jedan bolesnik imao je stadij bolesti II. Zato je stadij bolesti prije analize grupiran u samo dvije skupine: II/III i IV. Podaci o radnom statusu nisu pravilno prikupljeni za 7 (17,1%) sudionika. Univarijatna analiza povezanosti sociodemografskih i kliničkih karakteristika te terapije s rezultatom na VAS ljestvici u presječnom, odnosno s relativnom promjenom rezultata na VAS ljestvicama u kohortnom kraku napravljena je Mann-Whitney U testom kod dihotomnih varijabli te Jonckheere-Terpstra testom kod veličine mjesta i broja lijekova u terapiji. Multivarijatna analiza neovisne povezanosti sociodemografskih varijabli s rezultatima na VAS ljestvicama i relativnim promjenama subjektivnog doživljaja boli nakon prilagodbe za kliničke karakteristike i terapiju napravljena je ordinalnom regresijskom analizom uz Cauchit link funkciju. U multivarijatnu analizu uključene su samo one sociodemografske karakteristike koje su se univarijatno pokazale statistički značajno povezanima s rezultatom i promjenama na VAS ljestvici. Statistička obrada podataka napravljena je u računalnom programu R.

## 6 REZULTATI

### 6.1 Opis uzorka sudionika

U istraživanje je ukupno uključen 41 bolesnik s medijanom (interkvartilnim rasponom) dobi 61 (56-68) godina s ukupnim rasponom od 34 do 83 godine (Tablica 1). Većina sudionika, 33 (80,5%) bili su muškog spola, njih 8 (19,5%) ženskog, a više od dvije trećine bilo je iz zagrebačke regije. Ovakva regionalna struktura uzorka dobro predstavlja strukturu populacije bolesnika liječenih na Odjelu za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb, ali ne odgovara nacionalnoj strukturi svih bolesnika s nemalostaničnim rakom pluća.

**Tablica 1.** Sociodemografske karakteristike sudionika (n=41)

	n	(%)
Spol		
muškarci	33	(80,5)
žene	8	(19,5)
Dob, medijan (IQR)	61	(56-68)
Regija		
zagrebačka	28	(68,3)
osiječka	8	(19,5)
riječka	3	(7,3)
splitska	2	(4,9)
Geografska regija		
kontinent	36	(87,8)
priobalje	5	(12,2)
Razina urbaniziranosti		
grad	29	(70,7)
selo	12	(29,3)
Veličina mjesta u tisućama stanovnika, medijan (IQR)	30,8	(6,1-459)
Veličina mjesta u tisućama stanovnika		
< 5.000	10	(24,4)
5-18.000	10	(24,4)
18-75.000	9	(22,0)
> 75.000	12	(29,3)
Radni status †		
zaposleni	25	(73,5)
umirovljeni	9	(26,5)
Gospodarski sektor		
primarni i sekundarni	21	(61,8)
tercijarni i kvartni	13	(38,2)

KRATICE: IQR = interkvartilni raspon

\* Radi premalenog broja sudionika u pojedinim regijama, u završnim analizama je razlikovana amo zagrebačka regija od ostatka Hrvatske

† Podaci o zaposlenju nisu pravilno prikupljeni za 7 (17,1%) sudionika

Podjednak broj bolesnika liječen je NSAR, slabim i jakim opioidima (Tablica 2).

**Tablica 2.** Kliničke karakteristike sudionika i terapija (n=41)

	N	(%)
Stadij bolesti		
II*	1	(2,4)
III	17	41,5)
IV	23	(56,1)
Terapija		
ASK	2	(2,9)
NSAR	21	(30,4)
slabi opioidi	27	(39,1)
jaki opioidi	19	(27,5)
Način primjene jakih opioida		
tablete	10	(52,6)
flaster	19	(100,0)
Broj lijekova u terapiji		
monoterapija	19	(46,3)
dva lijeka	17	(41,5)
tri lijeka	5	(12,2)
Potpuna struktura terapije		
monoterapija NSAR	5	(12,2)
monoterapija slabim opioidima	10	(24,4)
monoterapija jakim opioidima	4	(9,8)
ASK i slabi opioidi	2	(4,9)
NSAR i slabi opioidi	5	(12,2)
slabi i jaki opioidi	5	(12,2)
NSAR, slabi i jaki opioidi	5	(12,2)

KRATICE: ASK = acetilsalicilna kiselina; NSAR = nesteroidni antireumatici

\* Radi premalenog broja sudionika sa stadijem II, u svim analizama taj je stadij pridružen stadiju III.

## **6.2 Provjera mogućih interakcija neovisnih i zbunjujućih varijabli**

Veličina uzorka dopuštala nam je provjeru samo interakcija između parova varijabli.

### *6.2.1 Spol i dob*

Medijan (interkvartilni raspon) dobi bio je sličan između različitih spolova; 62 (51-74) godine kod muškaraca i 61 (56-67) godina kod žena. To znači da možemo isključiti interakciju spola i dobi u odnosu na bol i promjenu boli.

### *6.2.2 Dobi regija*

Sudionici iz zagrebačke regije bili su nešto stariji, s medijanom (interkvartilnim rasponom) 63 (57-69) godina, od sudionika iz ostatka Hrvatske, 58 (56-63) godina, pa smo u kasnijim analizama provjerili eventualnu povezanost interakcije te dvije varijable sa subjektivnom percepcijom boli.

### *6.2.3 Razina urbaniziranosti i regija*

Očekivano, udio urbanih mjesta u zagrebačkoj regiji bio je puno veći, 22/28 (78,6%), nego u ostatku Hrvatske, 7/13 (53,8%).

### *6.2.4 Dob i stadij bolesti*

Između stadija bolesti II/III i IV postojala je manja razlika u dobi bolesnika. Oni sa stadijem II/III imali su medijan (interkvartilni raspon) dobi 63 (58-72) godine, a oni sa stadijem IV, 60 (55-64).

### *6.2.5 Spol i stadij bolesti*

U svim kasnijim analizama provjeravat ćemo eventualnu povezanost interakcije spola i stadija bolesti sa subjektivnom percepcijom boli zato jer je prevalencija pojedinih stadija bolesti bila različita između muškaraca i žena. Muškarci su imali stadij bolesti II/III u 14/33 (42,4%), a žene u 4/8 (50%) slučajeva.

### *6.2.6 Razina urbaniziranosti i stadij bolesti*

Sudionici sa sela češće su imali stadij bolesti IV, 7/12 (58,3%), nego sudionici iz grada, 16/29 (55,2%). Ta je razlika možda povezana sa slabijom, odnosno kasnijom detekcijom bolesti te

sa selekcioniranjem uzorka bolesnika sa sela zato jer je istraživanje provedeno u najvećem urbanom centru u zemlji.

#### *6.2.7 Razina urbaniziranosti i broj lijekova u terapiji*

Dobivena je izrazita razlika u broju lijekova u terapiji s obzirom na razinu urbaniziranosti mjesta boravka. Bolesnici sa sela u 10/12 (83,3%) slučajeva dobivali su monoterapiju. Bolesnici iz grada monoterapiju su dobivali u 9/29 (31%) slučajeva.

#### *6.2.8 Dob i liječenje NSAR*

Bolesnici liječeni NSAR i bez tih lijekova, bili su slične dobi: 62 (56-69), 61 (56-64) prema redosljedu navođenja.

#### *6.2.9 Dob i liječenje slabim opioidima*

Između liječenih i neliječenih slabim opioidima nismo uočili dobne razlike: 61 (57-66), 62 (56-68) prema redosljedu navođenja.

#### *6.2.10 Dob i liječenje jakim opioidima*

Iako razlika nije velika, odlučili smo provjeriti eventualnu povezanosti interakcije liječenja jakim opioidima i dobi sa subjektivnom percepcijom boli. Naime, bolesnici koji su dobivali jake opioide imali su medijan (interkvartilni raspon) dobi 64 (56-70), a oni neliječeni jakim opioidima 60 (56-63).

#### *6.2.11 Spol i liječenje NSAR*

Dobivena je izrazita razlika u upotrebi NSAR s obzirom na spol bolesnika. Muškarci su ih koristili puno češće, 17/33 (51,5%), nego žene, 3/8 (37,5%).

#### *6.2.12 Spol i liječenje slabim opioidima*

Muškarci su dva puta češće bili liječeni slabim opioidima, 24/33 (72,7%), nego žene, 3/7 (37,5%).

#### *6.2.13 Spol i jaki opiodi*

Žene su češće bile liječene jakim opioidima, 5/8 (62,5%), nego muškarci, 14/33 (42,4%).



#### *6.2.14 Spol i ukupni broj lijekova u terapiji*

Muškarci su bili češće liječeni kombinacijama različitih analgetika nego žene. Njih 5/33 (15,2%) dobivalo je tri različita lijeka dok kod žena nije bilo takvih slučajeva.

#### *6.2.15 Dob i ukupni broj lijekova u terapiji*

Median (interkvartilni raspon) dobi bolesnika na monoterapiji, 64 (58-69) bio je viši od bolesnika na kombinacijama dvaju, 57 (56-64) ili triju lijekova, 60 (59-64).

### 6.3 Univarijatna povezanost sociodemografskih karakteristika s percepcijom boli

**Tablica 3.** Povezanost sociodemografskih karakteristika sudionika s percepcijom i promjenom boli (n=41)

	VAS 1	P	VAS 2	P	Relativna promjena ‡		P
Spol							
muškarci	4 (2-6)	0,325	3 (0-2)	0,054	-0,14	(-0,95-0,0)	0,530
žene	2 (0-6)		0 (0-2)		-0,20	(-0,38-0,0)	
Dob							
≤ 60 godina	5 (2-8)	0,026	3 (1-5)	0,021	-0,29	(-0,38-0,0)	0,459
>60 godina	2 (0-5)		1 (0-3)		0,0	(-0,60-0,0)	
Regija							
zagrebačka	5 (1-6)	0,532	3 (0-5)	0,08	-0,18	(-0,33-0,0)	0,525
ostatak RH	2 (0-7)		0 (0-3)		-0,33	(-0,90-0,0)	
Geografska regija							
kontinent	5 (0-6)	0,234	2 (0-4)	0,744	-0,20	(-0,38-0,0)	0,459
priobalje	2 (1-4)		3 (0-4)		0,0	(-0,70-0,75)	
Razina urbaniziranosti							
grad	5 (2-7)	0,031	3 (1-5)	0,027	-0,25	(-0,52-0,0)	0,209
selo	1 (0-5)		0 (0-3)		0,0	(-0,35-0,0)	
Veličina mjesta							
< 5.000	1 (0-5)	0,125	0 (0-3)	0,081	0,0	(-0,40-0,13)	0,258
5-18.000	5 (1-8)		2 (1-4)		-0,27	(-0,48-0,0)	
18-75.000	3 (1-6)		3 (0-5)		0,0	(-0,54-0,0)	
> 75.000	5 (2-7)		3 (0-5)		-0,27	(-0,59-0,0)	
Radni status †							
zaposleni	5 (2-7)	0,286	3 (0-5)	0,081	-0,25	(-0,39-0,0)	0,856
umirovljeni	3 (0-5)		0 (0-2)		-0,20	(-0,80-0,0)	
Gospodarski sektor							
primarni i sekundarni	5 (2-8)	0,147	3 (0-5)	0,183	-0,20	(-0,39-0,0)	0,971
tercijarni i kvartni	3 (0-6)		1 (0-3)		-0,29	(-0,53-0,0)	

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

KRATICE: IQR = interkvartilni raspon; VAS 1 = vizualno analogna ljestvica boli, prvo mjerenje; VAS 2 = vizualno analogna ljestvica boli, drugo mjerenje; P = Mann-Whitney U test dvosmjerna, asimptotska statistička značajnost; kod veličine mjesta Jonckheere-Terpstra test

\* Radi premalenog broja sudionika u pojedinim regijama, u završnim analizama je razlikovana amo zagrebačka regija od ostatka Hrvatske

† Podaci o zaposlenju nisu pravilno prikupljeni za 7 (17,1%) sudionika

‡ Relativna promjena izračunata je kao: ((VAS2-VAS1)/VAS1)

## 6.4 Univarijatna povezanost kliničkih karakteristika i terapije s percepcijom boli

Univarijatna analiza povezanosti kliničkih karakteristika i terapije s rezultatom na VAS ljestvici te s relativnom promjenom rezultata na VAS ljestvicama pokazala je najveći učinak broja lijekova u terapiji. Zato smo odlučili tu varijablu upotrijebiti kao zbunjujuću varijablu čiji ćemo utjecaj kontrolirati.

**Tablica 4.** Povezanost kliničkih karakteristika sudionika i terapije s percepcijom i promjenom boli (n=41)

	VAS 1	P	VAS 2	P	Relativna promjena *		P
Stadij bolesti							
II/III	3 (2-6)	0,958	2 (0-3)	0,121	-0,25	(-0,80-0,0)	0,350
IV	4 (0-7)		3 (0-5)		-0,20	(-0,33-0,0)	
Terapija							
NSAR							
ne	3 (1-5)	0,296	2 (0-4)	0,487	0,0	(-0,39-0,0)	0,757
da	5 (1-7)		3 (0-5)		-0,23	(-0,39-0,0)	
slabi opiodi							
ne	2 (0-6)	0,281	3 (0-5)	0,559	0,0	(-0,30-0,0)	0,031
da	5 (2-6)		2 (0-4)		-0,25	(-0,80-0,0)	
jaki opiodi							
ne	3 (0-5)	0,023	1 (0-3)	0,016	0,0	(-0,47-0,0)	0,219
da	5 (2-8)		4 (2-5)			(-0,38-0,0)	
Broj lijekova u terapiji							
monoterapija	1 (0-3)	<0,001	1 (0-3)	0,055	0,0	(-0,20-0,0)	0,005
dva lijeka	5 (3-7)		3 (1-5)		-0,33	(-0,90--0,08)	
tri lijeka	5 (3-9)		3 (1-5)		-0,25	(-0,60--0,10)	

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon)

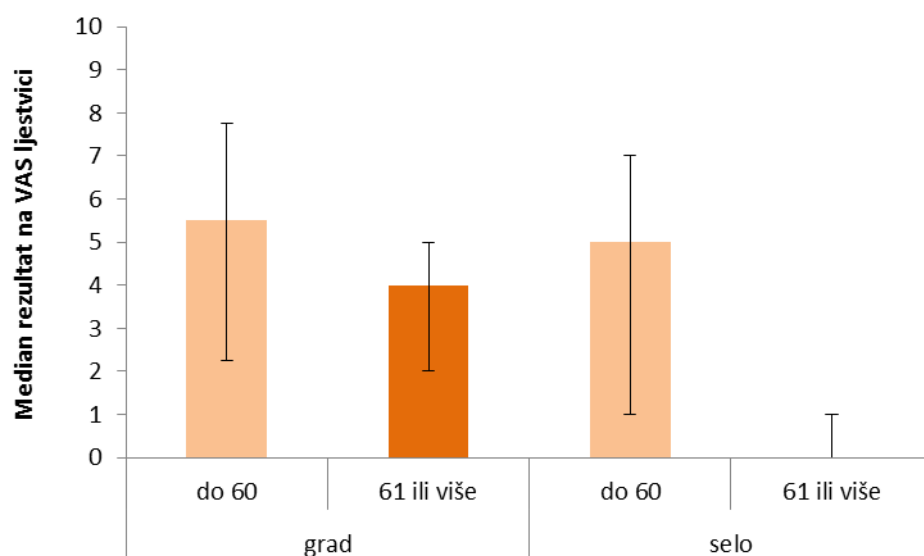
KRATICE: IQR = interkvartilni raspon; VAS 1 = vizualno analogna ljestvica boli, prvo mjerenje; VAS 2 = vizualno analogna ljestvica boli, drugo mjerenje; P = Mann-Whitney U test dvosmjerna, asimptotska statistička značajnost; kod broja lijekova u terapiji Jonckheere-Terpstra test

\* Relativna promjena izračunata je kao:  $((VAS2 - VAS1) / VAS1)$

## 6.5 Multivarijatna analiza povezanosti sociodemografskih karakteristika s inicijalnom percepcijom boli uz kontrolu moderatorskog utjecaja terapije

Provjeru neovisne povezanosti dobi i razine urbaniziranosti mjesta boravka s rezultatom na VAS ljestvici nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji napravili smo ordinalnom regresijskom analizom pomoću Cauchit link funkcije. Nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji dob ispod medijana dobi svih sudionika ( $\leq 60$  godina) statistički je značajno povećavala vjerojatnost višeg rezultata na VAS ljestvici, odnosno subjektivni doživljaj boli višeg intenziteta (Wald=4,99; ss=1; P=0,026). Razina urbaniziranosti mjesta boravka imala je još snažniji učinak (Wald=5,49; ss=1; P=0,019). Cijeli model temeljen na dobi, urbaniziranosti mjesta boravka i broju lijekova u terapiji rezultirao je statistički značajnom predikcijom boli ( $\chi^2=19,29$ ; ss=3; P<0,001). Model je dobro odgovarao opaženim podacima ( $\chi^2=87,2$ ; ss=87; P=0,474). Pseudo koeficijent determinacije za predikciju boli iznosio je Nagelkerke  $R^2=0,38$ .

I u gradu i na selu bolesnici starije dobi imali su niže vrijednosti na VAS ljestvici, dakle subjektivni doživljaj boli manjeg intenziteta (Slika 1). Međutim, dok je medijan rezultata na VAS ljestvici kod bolesnika starih do 60 godina bio gotovo jednak između sela i grada (5,5 (2-8) u gradu te 5,0 (2-5) na selu), kod starijih bolesnika postojala je velika razlika (4 (2-5) u gradu te 0 (0-1) na selu).



**Slika 1.** Medijan rezultata na VAS ljestvici prema dobi grupiranoj u dva razreda i urbaniziranosti mjesta boravka bolesnika; crta pogreške predstavlja interkvartilni raspon (n=41)

## **6.6 Multivarijatna analiza povezanosti sociodemografskih karakteristika s relativnom promjenom percepcije boli uz kontrolu moderatorskog utjecaja terapije**

Provjeru neovisne povezanosti dobi i razine urbaniziranosti mjesta boravka s relativnom promjenom rezultata na VAS ljestvici nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji napravili smo ordinalnom regresijskom analizom pomoću Cauchit link funkcije. Nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji dob ispod medijana dobi svih sudionika ( $\leq 60$  godina) statistički je značajno povećavala vjerojatnost pozitivne promjene, odnosno smanjenja rezultata na VAS ljestvici (Wald=5,914; ss=1; P=0,015). Učinak razine urbaniziranosti mjesta boravka nije bio statistički značajan (Wald=0,004; ss=1; P=0,952). Cijeli model temeljen na dobi, urbaniziranosti mjesta boravka i broju lijekova u terapiji rezultirao je statistički značajnom predikcijom relativne promjene boli ( $\chi^2=14,33$ ; ss=3; P=0,002). Model, međutim, nije dobro odgovarao opaženim podacima ( $\chi^2=145,82$ ; ss=105; P=0,005). Pseudo koeficijent determinacije za predikciju relativne promjene boli iznosio je Nagelkerke  $R^2=0,30$ .

## 7 RASPRAVA

Uzorak ispitanika ovog istraživanja činilo je četrdeset i jedan bolesnik od kojih je žena bilo osam, a osoba muškog spola trideset i tri. Ispitanici su većim dijelom osobe iz zagrebačke regije (njih dvadeset i osam), odnosno urbanih sredina. Prema geografskom području, odakle bolesnici dolaze, njih trideset i šest bilo je iz kontinentalne Hrvatske, a njih petero iz priobalja. Dvadeset i devet sudionika ovog istraživanja stanuje u gradu, a njih dvanaest na selu. Dvadeset i petero ispitanika bilo je zaposleno, od kojih većina, njih dvadeset i jedan, u primarnom i sekundarnom gospodarskom sektoru, a devetero ispitanika bilo je u mirovini. Medijan dobi između oba spola bio je sličan, a sudionici iz zagrebačke regije bili su nešto stariji u odnosu na sudionike iz ostatke Hrvatske. Također, uočena je samo mala razlika dobi i stadija bolesti (stadija II/III u odnosu na stadij IV), dok je uočena veća razlika u korelaciji stadija bolesti i demografskih karakteristika. Pokazano je da se bolesnici sa sela češće prezentiraju u višim stadijima bolesti od onih iz urbanih sredina. Uspoređujući primjenu pojedinih analgetika, uočeno je kako nema dobne razlike među bolesnicima koji su primali NSAR ili slabe opioide u odnosu na one koji su primali jednu od tih skupina lijekova. Razlika je uočena kod uporabe jakih opioda te se pokazalo kako je veći broj ispitanika koji je bio na terapiji jakim opioidima bio starije životne u odnosu na one koji ih nisu primali. Gledajući spol, muškarci su češće bili liječeni s NSAR i slabim opioidima, dok je u ispitanica uočena češća primjena jakih opioda. Kombinirana analgetska terapija češće je bila propisivana u muškaraca i u osoba mlađe životne dobi.

Ovim istraživanjem pokazali smo da je subjektivna percepcija boli povezana s dobi i urbaniziranošću mjesta boravka i nakon prilagodbe za terapiju. S intenzivnijim subjektivnim osjećajem boli bile su povezane mlađa dob i gradska naselja. Dob je bila neovisno i statistički značajno povezana i s relativnom promjenom boli nakon terapije.

### 7.1 Ograničenja istraživanja

Nulta točka za uključivanje pojedinih bolesnika u kohortu nije bila jednaka. Dio bolesnika uključen je pri prvoj dijagnozi bolesti, a dio u kasnijim fazama liječenja. Utjecaj eventualne povezanosti trenutka u tijeku bolesti ili liječenja sa sociodemografskim karakteristikama i percepcijom boli nismo kontrolirali niti nacrtom istraživanja niti statističkom obradom podataka iako je opravdano pretpostaviti kako sociodemografske karakteristike jesu povezane

s kvalitetom i vremenom detekcije i dijagnoze bolesti kao i s percepcijom boli. Istraživanje je provedeno tijekom kasne zime i proljeća. Ukoliko u povezanosti sociodemografskih karakteristika i percepcije boli postoji sezonalnost moguće je da je generabilnost naših rezultata ograničena. Istraživanje je provedeno u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi, referentnom centru za rak pluća u glavnom gradu Republike Hrvatske. Rezultate ovog istraživanja nije opravdano generalizirati na sekundarne i primarne zdravstvene ustanove na bolnice u manjim mjestima jer su i sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika u takvim ustanovama različite, a moguće je da i odnos te dvije skupine varijabli različit. Istraživanje je provedeno u zagrebačkoj bolnici, a svaka hrvatska regija ima svoju lokalnu tercijarnu ustanovu s iskustvom liječenja nemalostaničnog raka pluća. To znači da je među bolesnicima iz drugih regija, pa onda i drugih vrsta/veličina mjesta nerazmjerno više bolesnika s težim kliničkim slikama ili problemima u terapiji koji su morali biti upućeni u referalni centar. Taj zbunjujući učinak nismo ovakvim (unicentričnim) nacrtom istraživanja bili u stanju kontrolirati. Iako smo multivarijatnom statističkom metodom pokušali kontrolirati potencijalni zbunjujući (medijatorski i moderatorski) utjecaj vrste terapije to nismo proveli u zadovoljavajućoj mjeri zato jer nismo bili u stanju prikupiti podatke o prethodnom trajanju i doziranju pojedine terapije.

## **8 ZAKLJUČCI**

### **8.1 Smijer budućih istraživanja**

Suvremena medicina i sve njezine blagodati omogućili su i dulje preživljenje populacije što je rezultiralo, između ostalog, i da je karcinom postao kronična bolest. To za posljedicu ima i sve veću prevalenciju kronične maligne boli. Pošto i danas, unatoč svim suvremenim metodama, kao jedna od glavnih „prepreka“ u optimalnom liječenju „stoji“ da često, na žalost, ostane neadekvatno procijenjena, zauzima vrijedno mjesto među temama zdravstvenih istraživanja. Individualne posebnosti među pacijentima, uz stadij i proširenost same bolesti, čine temelj razlike u percepciji ovog osjeta. Koliko dob, spol, način življenja, mjesto stanovanja pa i sam mentalitet mogu utjecati na doživljaj boli vrijedno je uzeti u obzir kako bi se takvim pacijentima omogućila što bolju skrb i kvaliteta života u godinama borbe s malignom bolešću koje im slijede.

## **9 ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Suzani Kukulj na pruženoj pomoći, strpljenju i razumijevanju prilikom izrade ovog diplomskog rada. Također zahvaljujem članovima komisije prof.dr.sc. Miroslavu Samaržiji i prof.dr.sc. Jasenki Markeljević na uloženom vremenu prilikom ocijenjivanja ovog rada. Zahvaljujem neizmjereno i svojoj obitelji i prijateljima na pruženoj potpunoj podršci prilikom cjelokupnog studiranja.



## 10 LITERATURA

Anić B, Vrhovac B (2003), Prostaglandini i njihovi antagonisti. U: Vrhovac B i suradnici; Interna medicina, Zagreb, Naklada Ljevak, str.304-310

Dobрила-Dintinjana R, Vukelić J, Dintinjana M (2014), Liječenje maligne boli. Medicus 23(2): 93-98

Krčevski Škvarč N (2013) Neurobiologija boli. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M i Žunić J; Klinička anesteziologija, Zagreb, Medicinska naklada, str.1029-1035

Majerić-Kogler V (2004), Suvremeni pristup liječenju akutne i kronične boli. U: Karadža V, Majerić-Kogler V, Perić M, Popović Lj, Šakić K, Vegar-Brozović V; Klinička anesteziologija i reanimatologija, Zagreb, Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu, str.175-185

Persoli-Gudelj M (2003), Analgetici i liječenje boli. U: Vrhovac B i suradnici; Interna medicina, Zagreb, Naklada Ljevak, str. 299-304

Popović Lj, Majerić-Kogler V (2004); Opća anestezija. U: Karadža V, Majerić-Kogler V, Perić M, Popović Lj, Šakić K, Vegar-Brozović V; Klinička anesteziologija i reanimatologija, Zagreb, Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu, str.18-21

Samaržija M, Pavelić Lj (2003), Tumori traheje, bronha i pluća. U: Vrhovac B i suradnici; Interna medicina, Zagreb, Naklada Ljevak, str. 754-758

Šekerija M (2014) Incidencija raka u Hrvatskoj, [http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012\\_final.pdf](http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012_final.pdf)

Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z (2013), Tumori dišnog sustava i sredoprsja. U: Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z; Klinička onkologija. Zagreb, Medicinska naklada, str. 117-122

## 11 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4.10.1990. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole i opće gimnazije u Zagrebu, upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2009. godine te sam apsolvirala 2015. godine. Poznavateljica sam engleskog jezika u govoru i pismu te osnova talijanskog jezika.